

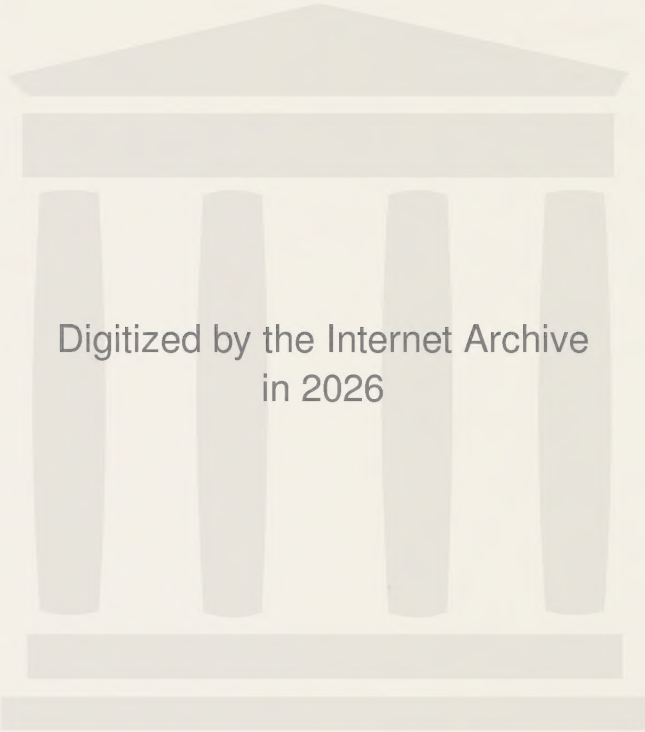
Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff

**Ambulante Antikoagulantien-Langzeittherapie mit Marcumar[®],
dargestellt am Krankengut der I. Medizinischen
Universitätsklinik und Poliklinik Mainz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von Ingrid Schuster aus Hann.-Münden

Mainz 1972

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dekan: Professor Dr. K. H. Bäßler
Referent: Professor Dr. W. G. A. Ohler
Korreferent: Professor Dr. H. P. Wolff

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1973

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Methoden	4
III. Ergebnisse	6
1. Anzahl der Patienten	6
2. Indikationen	6
3. Komplikationen	7
a. Abhängigkeit der Komplikationen vom Alter	9
b. Abhängigkeit der Komplikationen von der Therapiedauer	13
c. Abhängigkeit der Komplikationen von der Höhe der Thromboplastinzeit	23
d. Abhängigkeit der Komplikationen von der Dosierung	30
IV. Diskussion	33
V. Zusammenfassung	46
VI. Anhang	48
VII. Literaturverzeichnis	51
VIII. Lebenslauf	56



Daher werden Patienten mit folgenden Kontraindikationen von der Therapie ausgeschlossen:

Absolute Kontraindikationen:

1. Hämorrhagische Diathesen
2. Erkrankungen mit Gewebsdefekten:
 - a. intestinale Ulcera
 - b. Colitis ulcerosa
 - c. zerfallende Malignome
 - d. Lungen-Tuberkulose
3. Unmittelbar nach Operationen, Funktionen der Leber und Milz sowie der Niere
4. Schwere Hepatopathien
5. Schwere Nierenschäden
6. Blutungen aus den abführenden Harnwegen
7. Intraoculare Blutungen
8. Blutungen im Zentralnervensystem
9. Mangelnde Mitarbeit des Patienten bei der Langzeittherapie
10. Unzureichende und unregelmäßige Kontrolle der Therapie
11. Endocarditis lenta
12. Fixierter, maligner arterieller Bluthochdruck (über 180/110 mm Hg)

Relative Kontraindikationen:

1. Gravidität (Kontraindikation für Dicumarole und Phenylindandione)
2. Schwere Gefäßsklerose
3. Hohes Alter (über 70 Jahre) des Patienten
4. Schwerer Diabetes mellitus, insbesondere mit Gefäßkomplikationen
5. Schwere kardiale Dekompensation (mit Leberfunktionsstörung)
6. Laktationsperiode (Kontraindikation für Dicumarole und Phenylindandione)

Tab. 1 Kontraindikationen zur Antikoagulantienbehandlung
(OHLER (40))

Da das Wirkungsoptimum bei oraler Gabe erst nach etwa 3 - 4 Tagen erreicht wird, ist mit Marcumar^(R) keine sofortige Gerinnungshemmung wie etwa durch Heparin zu erreichen. Andererseits

ist durch seine langanhaltende Wirkung eine relativ gleichbleibende Senkung der oben genannten Gerinnungsfaktoren möglich. Dadurch eignet sich Marcumar^(R) besonders zur Durchführung einer Dauer- oder Langzeittherapie (KOLLER (22)).

Als Langzeittherapie wird allgemein eine Behandlung bezeichnet, die über eine Dauer von drei Monaten hinausgeht (DEUTSCH (3)). Wir schließen uns der Definition HARTERTS (12) an, der diesen Begriff treffender als eine Therapie definiert, "die bei Beginn der Behandlung nicht befristet ist, wo man das Ende also mindesten noch nicht voraussieht."

In der vorliegenden Arbeit soll anhand des Krankengutes der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aus den Jahren 1964 - 1967 der Therapieverlauf mit dem Antikoagulans Marcumar^(R) bei ambulanten Patienten dargestellt werden. Dabei sind besonders zwei wesentliche Fragen zu berücksichtigen:

1. Das Auftreten von Blutungskomplikationen durch die verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes,
2. die Beeinflussung der Erkrankung, welche die Indikation zur Antikoagulantientherapie gab.

Das Ziel dieser deskriptiven Arbeit ist eine "Sichtung des Krankenmaterials", wodurch das Auffinden von Ansatzpunkten für eingehendere Untersuchungen über den zum Teil immer noch umstrittenen Einsatz von Marcumar^(R) in der Langzeittherapie ermöglicht werden soll (LOELIGER, HENSEN (30), HILDEN und Mitarbeiter (16), HARVALD, HILDEN und LUND (14), MC MICHAEL (35)).

Es handelt sich dabei um eine retrospektive Untersuchung. Ein aussagefähigeres Ergebnis der aufgeworfenen Fragen konnte durch eine prospektive Untersuchung, d. h. eine nach den Grundsätzen des Doppelblindversuches angelegte Studie erreicht werden. Das

hätte aber die Bildung einer Kontrollgruppe erforderlich gemacht, was nach dem heutigen Stand der Ergebnisse über die Antikoagulantien-Langzeittherapie schwerlich verantwortbar wäre (JÜRGENS (18))

II. Methoden

Die Überwachung der Therapie mit Marcumar^(R) wird unterschiedlich durchgeführt, und zwar mit der Prothrombinzeit nach QUICK und der Thrombotestmethode nach OWREN. In der I. Medizinischen Klinik der Universität Mainz wird die Therapieüberwachung anhand der Thromboplastinzeitbestimmung am Citratplasma (19) vorgenommen. Sie ist empfindlich für die Faktoren II, VII und X und wird durch die Anwesenheit von Antithrombinen (z. B. Heparin), dem Faktor V und einem normalen Fibrinogengehalt oder einer Fibrinogenpolymerisationsstörung (z. B. bei Hyperfibrinolyse) beeinflusst (39). Es hat sich herausgestellt, daß trotz fehlender Kontrolle des Faktors IX eine ausreichend sichere Überwachung gewährleistet ist (EGLI (5)). Wir haben als Optimum der Gerinnungssenkung einen Quickwertbereich von 15 - 30 % angesehen, wobei der Bereich zwischen 15 und 25 % als erstrebenswert angesehen wurde.

Die Patienten, bei denen eine ambulante Antikoagulantien-Langzeittherapie durchgeführt wird, erhalten einen Ausweis (Anhang), der über die tägliche Dosierung, Zeitpunkt und Höhe der ermittelten Quickwerte sowie den Tag der nächsten Gerinnungskontrolle Auskunft gibt. Durchschnittlich werden die Patienten alle zwei Wochen zur Quickwertbestimmung bestellt. In diese Ausweiskarten wurden auch etwaige Komplikationen (Blutungen, thromboembolische Komplikationen) und, sofern es möglich war, deren Ursachen vermerkt. Diese Ausweiskarten stellen die wichtigste Quelle der folgenden Untersuchung dar. Darüber hinaus wurde versucht, falls eine stationäre Behandlung der Patienten der ambulanten Langzeittherapie vorausgegangen oder während dieser notwendig war, aus den Krankengeschichten weitere Informationen zu erhalten.

Um die Aussagen der Ausweiskarten zu erfassen und für die folgende Untersuchung aufzubereiten, wurde für jeden Patienten ein Ermittlungsbogen angelegt (Anhang). Aus den Ermittlungsbögen sind neben anamnestischen Angaben die Therapiedauer, die Häufigkeit der Quickwertkontrollen, die Anzahl der Abweichungen des Quickwertes über und unter den optimalen Bereich, Art und Zahl der Komplikationen zu entnehmen. Ferner wurden Dosierungs- und Quickwertverlauf graphisch dargestellt. Der durchschnittliche Quickwert und die durchschnittliche Erhaltungsdosis wurden errechnet und vermerkt sowie die Behandlungsmonate, in denen Quickwertabweichungen unter 15 oder über 30 % auftraten, aufgezeichnet.

Die den Ermittlungsbögen zu entnehmenden Informationen wurden auf Grund der nicht sehr großen Zahl des untersuchten Patientengutes (134) auf Auszählungsblättern zusammengefaßt (Anlage).

Es interessierten:

- (1) Indikation zur Therapie,
- (2) Altersgruppen,
- (3) Geschlechtsverteilung,
- (4) Dauer der Behandlung,
- (5) Bereich der durchschnittlichen Dosierung,
- (6) Bereich des durchschnittlichen Quickwertes,
- (7) aufgetretene Komplikationen,
- (8) der zugehörige Quickwertbereich bei den einzelnen Komplikationen,
- (9) Zeitpunkt der Quickwertabweichungen und der Komplikationen,
- (10) Zahl der Behandlungsmonate, in denen Quickwertabweichungen zu verzeichnen waren,
- (11) Quotient aus (10) und der Zahl der Behandlungsmonate
(Dieser Quotient ist als Maßstab für die Güte der Einstellung gedacht).

Die in den Auszählungsblättern gesammelten Informationen wurden in Tabellen und Diagrammen dargestellt. Zur Prüfung, ob bei den ermittelten Ergebnissen eine Abhängigkeit oder überzufällige Häufung vorliegt, wurden diese dem χ^2 -Test unterzogen. Dabei wird aus Randsummen der Tafel für jedes Feld ein Erwartungswert errechnet und geprüft, ob sich diese Erwartungswerte und der Beobachtungswert zufällig von einander unterscheiden (KOLLER (25))

Die Größe $\chi^2 = \sum_{ij} \frac{(B_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$

ist Chi-Quadrat verteilt mit $(i-1) (j-1)$ Freiheitsgraden.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist statistisch auffällig, die von 1 % ist statistisch signifikant.

III. Ergebnisse

1. Anzahl der Patienten

Der Untersuchung liegen 134 Patienten zu Grunde, und zwar 105 Männer und 29 Frauen.

2. Indikationen

Folgende Diagnosen führten zur Durchführung einer Antikoagulantien-Langzeittherapie mit Marcumar^(R):

1. Herzinfarkt (in den folgenden Tabellen abgekürzt: H),
2. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen (A),
3. Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien (M),
4. Erkrankungen der Venen und ihre Folgekrankheiten (V)
(unter Folgekrankheiten sind zu verstehen:
postthrombotisches Syndrom, Lungenembolie).

Tabelle 2 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der genannten Diagnosen mit Untergliederung in Geschlechter.

Diagnosen	♂	♀	Summe
Herzinfarkt (H)	53	5	58
Periphere arterielle Durchblutungsstörungen (A)	21	5	26
Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien (M)	5	7	12
Erkrankungen der Venen und ihre Folgekrankheiten (V)	26	12	38
Summe	105	29	134

Tabelle 2 Verteilung der Indikationen mit Untergliederung nach Geschlechtern

3. Komplikationen

Unter den 134 Patienten fanden sich 28, bei denen Komplikationen auftraten. Von diesen 28 Patienten hatten 7 ausschließlich Blutungskomplikationen, 16 ausschließlich thromboembolische und 5 Patienten Komplikationen beider Typen. In den folgenden Tabellen werden drei Komplikationsgruppen unterschieden, und zwar

1. Patienten mit Blutungen (Bl),
2. Patienten mit thromboembolischen Komplikationen (Th),
3. Patienten mit Blutungen und thromboembolischen Komplikationen (Bl + Th).

Tabelle 3 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der Komplikationsarten. Es sind 14 Blutungskomplikationen zu verzeichnen, die alle leichter Natur waren. An thromboembolischen Komplikationen traten 22 Fälle auf, und zwar 7 mit Todesfolge: 6 Reinfarkte und ein apoplektischer Insult.

Komplikationsarten			
Blutungskomplikationen		thromboembolische Kompl.	
Blutergüssen	4	Angina pectoris	4
Haematurie	3	Herzinfarkt	7 (6+)
subconjunctivale Bltg.	4	arterielle Durchblutungsstörungen	10 (1+)
Petechien	1		
gynäkolog. Bltg.	1	Thrombophlebitis	1
verstärkte Induktion	1		
Summe	14		22

Tab. 3 Aufgetretene Komplikationen

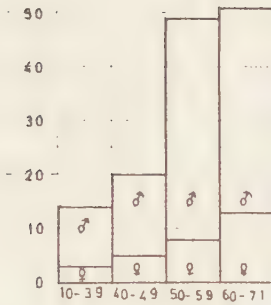
Tabelle 4 zeigt, welche Komplikationsgruppen bei den einzelnen Diagnosen auftraten. Von den 58 Herzinfarktpatienten hatten 15 Komplikationen, und zwar hatten 2 nur Blutungen, 10 nur thromboembolische Komplikationen und 3 beide Komplikationsarten. Von den 26 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen hatten 7 Komplikationen, und zwar 5 nur thromboembolische und 2 Blutungen sowie thromboembolische Komplikationen. Die 12 Patienten mit Mitralvitien hatten keine Komplikationen. Von den 38 Patienten mit Erkrankungen der Venen hatten 6 Komplikationen, und zwar 5 nur Blutungen und 1 nur thromboembolische Komplikationen.

		Patienten mit Komplikationen							Pat. ohne Kompl.			Σ			
		<u>Bl</u>			<u>Th</u>			<u>Bl + Th</u>			Σ				
		♂	♀	Σ	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ		♂	♀	Σ	
D I A G N O S E N	H	2		2	9	1	10	3		3	15	39	4	43	58
	A				3	2	5	2		2	7	16	3	19	26
	E											5	7	12	12
	V	3		5		1	1				6	23	9	32	38
Gesamt		5	2	7	12	4	16	5		5	28	83	23	106	134

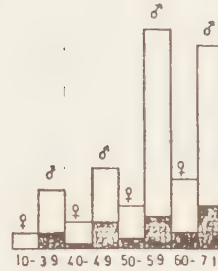
Tab. 4 Welche Komplikationsgruppen traten bei den einzelnen Diagnosen auf?

a. Abhängigkeit der Komplikationen vom Alter

Die Altersverteilung der Patienten des Untersuchungsgutes wird in Abbildung 2 in Saulendiagrammen und in Tabelle 5 dargestellt. Dabei wird deutlich, daß die meisten Patienten den Altersgruppen zwischen 50 und 71 Jahren angehören.



Altersverteilung der Patienten mit Kennzeichnung der Geschlechtsverteilung



Altersverteilung der Patienten mit jeweiliger Geschlechtsunterteilung in jeder Altersgruppe mit bes. Kennzeichnung der Pat. mit Kompl. (dunkle Anteile der Säulen)

Abb. 2 Altersverteilung der Patienten

		Pat. mit Kompl.			Pat. ohne Kompl.			Σ		Σ
		♂	♀	Σ	♂	♀	Σ	♂	♀	
A L T E R	10-39	3		3	8	3	11	11	3	14
	40-49	5	1	6	10	4	14	15	5	20
	50-59	6	2	8	35	6	41	41	8	49
	60-71	8	3	11	30	10	40	38	13	51
Summe		22	6	28	83	23	106	106	26	132

Tab. 5 Gegenüberstellung der Altersgruppen der Patienten mit und ohne Komplikationen

Tabelle 5 wurde dem χ^2 -Test unterzogen. Es wurden folgende Fragen geprüft:

1. Lag bei den Patienten mit Komplikationen eine andere Altersverteilung vor als bei solchen ohne Komplikationen,
 $\chi^2 = 1,637$, d. h. nicht signifikant.
2. Ist in der Gruppe der Patienten mit Komplikationen bei den beiden Geschlechtern eine unterschiedliche Altersverteilung,
 $\chi^2 = 1,18272$, d. h. nicht signifikant.
3. Prüfung der gleichen Frage bei den Patienten ohne Komplikationen,
 $\chi^2 = 2,052$, d. h. nicht signifikant

Es kann also gesagt werden:

1. daß bei diesen Patienten keine Altersabhängigkeit des Komplikationsauftretens nachzuweisen ist.
2. Ebenso ist eine Geschlechtsabhängigkeit in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen bei den Patienten mit Komplikationen nicht nachweisbar.
3. Bei den Patienten ohne Komplikationen liegt bei den beiden Geschlechtern die gleiche Altersverteilung vor.

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung bei den einzelnen Diagnosen. Bei den Herzinfarktpatienten liegt der Häufigkeitsgipfel etwa gleichmäßig verteilt bei den Altersgruppen 50 bis 59 und 60 bis 71. Zu bemerken ist, daß nur in der letzten Altersgruppe weibliche Patienten vertreten sind. Bei den peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen liegt der Altersgipfel zwischen 60 und 71; dies gilt auch für den Anteil der weiblichen Patienten. Bei den Patienten mit Mitralvitien ist die Altersverteilung in den Gruppen 40 bis 49, 50 bis 59 und 60 bis 71 etwa gleich. In der höchsten Altersstufe sind nur weibliche Patienten vertreten,

deren Anteil auch in den anderen Gruppen im Vergleich zu den beiden vorgenannten Diagnosen relativ hoch ist. Bei den Venen-erkrankungen gehören die meisten Patienten der Altersgruppe zwischen 50 und 71 Jahren an.

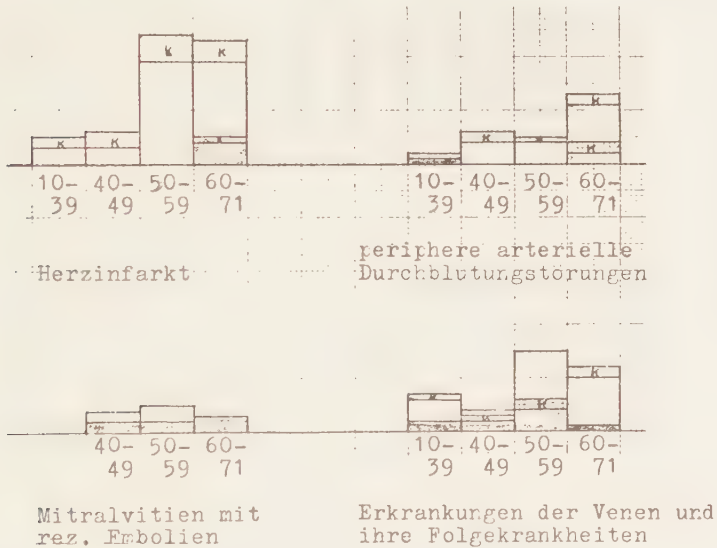


Abbildung 3 Altersverteilung bei den einzelnen Diagnosen

helle Anteile der Säulen = ♂
 dunkle Anteile der Säulen = ♀
 K = Anteil d. Pat mit Kompl. (von oben in die Säulen eingetragen)

Die gleichen Zusammenhänge wie in Abbildung 3 werden in der Tabelle 6 zahlenmäßig dargestellt.

		D I A G N O S E N									Σ		Σ		
		H			A			M						V	
		♂	♀	Σ	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ	♂	♀
A L T E R S G R U P P E N	10-39	5	5	1	1	2				5	2	7	11	3	14
	40-49	6	6	6		6	2	2	4	1	3	4	15	5	20
	50-69	21	21	5		5	3	2	5	9	6	15	21	8	29
	70-79	10	10	6	4	10	3	3	6	11	1	12	18	13	31
Summe		42	42	28	5	33	8	7	15	26	12	38	105	29	134

Tab. 6 Verteilung d. Altersgruppen i. d. versch. Diagnosen

b. Abhängigkeit der Komplikationen von der Therapiedauer

Abbildung 4 zeigt die Therapiedauer und ihre Lage im Beobachtungszeitraum bei jedem Patienten. 68 Patienten wurden kürzer als ein Jahr mit Marcumar^(R) behandelt, 34 Patienten ein bis zwei Jahre, 16 Patienten zwei bis drei Jahre, 13 Patienten drei bis vier Jahre und 3 Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes von vier Jahren.



Abb. 4 Therapiedauer und ihre Lage im Beobachtungszeitraum für jeden Patienten. (Jeder einzelne Strich stellt die jeweilige Therapiedauer der einzelnen Patienten dar.)

Zur Ergänzung der Abbildung 4 zeigt die Tabelle 7 die Patientenbestandszahlen in den einzelnen Jahren, die Zahl der jeweils neu der Therapie zugeführten Patienten und die Zahl der Patienten, bei denen die Therapie beendet wurde. 1964 wurden 34 Patienten mit Marcumar^(R) behandelt, 1965 wurden 15 Patienten neu der Therapie zugeführt, 1966 33 und 1967 52 Patienten. Daraus geht deutlich hervor, daß die Zahl der 68 nur weniger als ein Jahr behandelten Patienten sich zum großen Teil aus den Neuzugängen des letzten Beobachtungsjahres bildet und nicht dadurch, daß etwa bei den meisten Patienten die Therapie überhaupt nur so

kurz durchgeführt wurde. Der starke Anstieg der Kurve in Abbildung 4 zum Ende des Beobachtungszeitraumes veranschaulicht diesen Tatbestand.

Jahre	Patienten, die erstmals in diesem Jahr be- handelt wurden	alle Patienten, die in diesem Jahr mit Marcumar ^(R) behan- delt wurden	Patienten, deren Therapie in die- sem Jahr beendet wurde
1964	(14)	34	8
1965	15	41	4
1966	31	70	3
1967	51	119	(110)

Tab. 7 Verteilung der Patientenbestandszahl, der Zahl der jeweils neu der Therapie zugeführten Patienten und der Zahl der Patienten, bei denen die Therapie beendet wurde, in den vier Beobachtungsjahren
(Die Zahlen in Klammern deuten an, daß es sich 1964 nicht um 34 echte Therapiebeginne bzw. 1967 nicht um 119 echte Therapiebeendigungen handelt, sondern daß auch die Patienten mit in den Wert eingehen, die schon vor dem 1. 1. 64 bzw. noch nach dem 31. 12. 67 in der Antikoagulantienbehandlung standen.)

Die Abbildungen 5 a - d zeigen für jeden Patienten die Therapie-
dauer und ihre Lage im Beobachtungszeitraum bei den einzelnen
Diagnosen mit Einzeichnung der Abweichungen des Quickwertes
über den optimalen Bereich und darunter sowie Kennzeichnung der
Komplikationen.

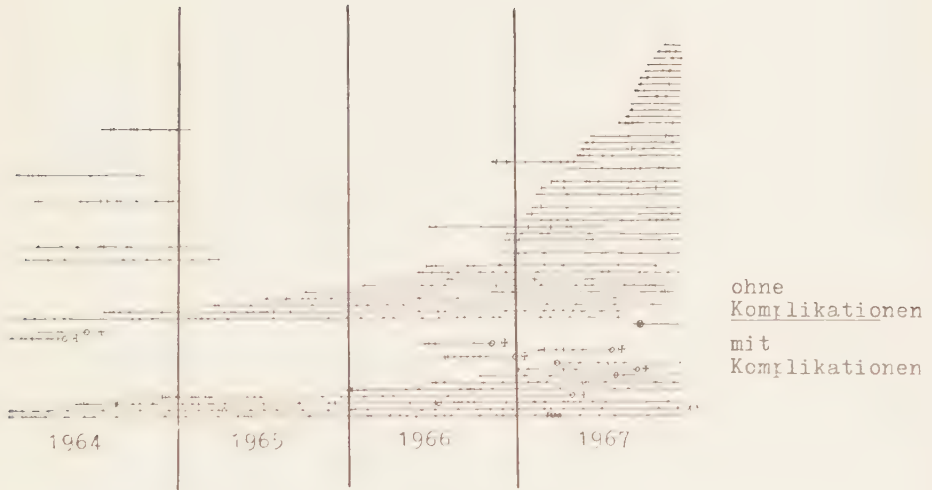


Abbildung 5 a: Therapiedauer und Lage im Beobachtungszeitraum bei der Indikation Herzinfarkt mit Einzeichnung der Abweichungen des Quickwertes über den optimalen Bereich (•) und darunter (◡) sowie Kennzeichnung der Komplikationen (Blutung: x, thromboembolische Komplikation : o)

x ? = Zeitpunkt der Blutung unbekannt

✱ = Komplikation mit Todesfolge

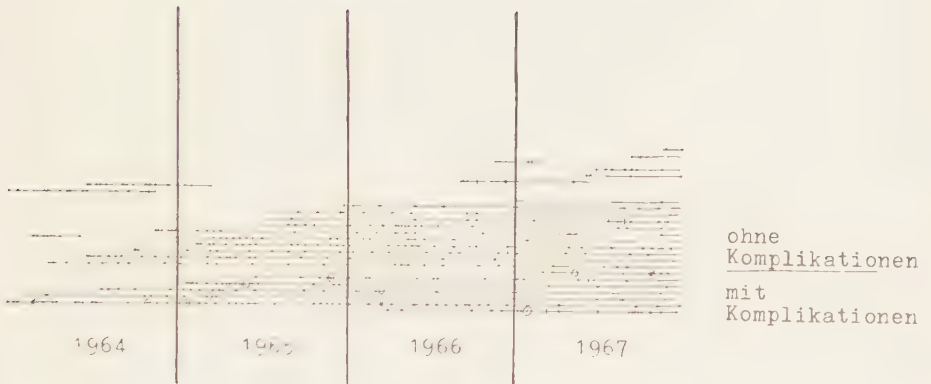


Abbildung 5 b: Therapiedauer und Lage im Beobachtungszeitraum
bei der Indikation periphere arterielle Durch-
blutungsstörungen

- . = Abweichungen des Quickwertes über den optimalen Bereich
- ' = Abweichungen des Quickwertes unter den optimalen Bereich
- x = Blutungskomplikationen
- o = thromboembolische Komplikationen



Abbildung 5 c: Therapiedauer und Lage im Beobachtungszeitraum
bei der Indikation Mitralvitien mit rezidivie-
renden Embolien

- . = Abweichung des Quickwertes über den optimalen Bereich
- ' = Abweichung des Quickwertes unter den optimalen Bereich

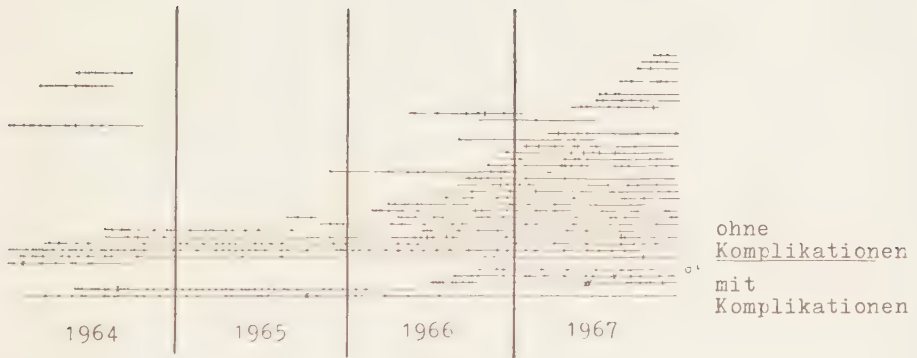


Abbildung 5 d: Therapiedauer und Lage im Beobachtungszeitraum
bei der Indikation Erkrankungen der Venen und
ihre Folgekrankheiten

- . = Abweichung des Quickwertes über den optimalen Bereich
- ' = Abweichung des Quickwertes unter den optimalen Bereich
- x = Blutungskomplikationen
- o = thromboembolische Komplikationen
- o? = Zeitpunkt der thromboembolischen Komplikation unbekannt

Tabelle 8 faßt zahlenmäßig die Behandlungsdauer, unterschieden nach Diagnosen mit Angabe der Patientenzahl, zusammen, die Komplikationen aufwiesen, wie es aus den Abbildungen 5 a - d ersichtlich wird.

		D I A G N O S E N				Summe
		H	A	M	V	
B E H A N T T E I L L U N G S	0 - 1	35 (8)	9 (1)	8	16 (1)	68 (10)
	1 - 2	14 (2)	3 (1)	4	14 (3)	35 (6)
	2 - 3	4 (2)	8 (2)		3 (1)	15 (5)
	3 - 4	3 (1)	5 (2)		5 (1)	13 (4)
	4	2 (2)	1 (1)			3 (3)
Summe		58 (15)	26 (7)	12	38 (6)	134 (24)

Tab. 8 Länge der Behandlungsdauer unterschieden nach Diagnosen mit Anteil der Patienten, die Komplikationen aufwiesen (Anteil der Patienten mit Komplikationen ist in Klammern gesetzt)

Aus Abbildung 5 a geht außerdem hervor, daß nur bei den Herz-farktpatienten Komplikationen mit Todesfolge auftraten. Auffallend ist, daß von diesen bis auf einen Patienten mit 138 Behandlungswochen 6 Patienten eine verhältnismäßig kurze Therapiedauer aufweisen: 16, 18, 23, 23, 25, 41 Wochen. 7 der 18 aufgetretenen Komplikationen liegen in einer Zeitspanne starkerer Quickwertschwankungen, das heißt Quickwertabweichungen über oder unter den optimalen Bereich zum Zeitpunkt der Komplikationen oder im Monat vorher: bei 3 thromboembolischen und bei 2 Blutungskomplikationen waren es Abweichungen über 50 %, bei 2 thromboembolischen Komplikationen unter 15 %.

Bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen traten 8 der aufgetretenen 11 Komplikationen zu einem Zeitpunkt mit stärkeren Quickwertschwankungen auf (vgl. Abb. 5 b). Bei 6 thromboembolischen Komplikationen und 1 Blutungskomplikation handelte es sich um Abweichungen über einen Quickwert von 30 %, bei 1 Blutungskomplikation um eine Abweichung unter 15 %.

Bei der Diagnose Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien zeigt sich, daß Patienten mit dieser Erkrankung erst im letzten Beobachtungsjahr in die Antikoagulantien-Langzeittherapie einbezogen wurden (vgl. Abb. 5 c).

Bei den Patienten mit Erkrankungen der Venen und deren Folgekrankheiten liegen 3 der 7 Komplikationen in einem Zeitraum mit stärkeren Quickwertschwankungen (vgl. Abb. 5 d). Bei diesen 3 Komplikationen - Blutungen - sind es Quickwertabweichungen über 30 %.

Die Quickwertbereiche, in denen die einzelnen Komplikationen auftraten, sind in Tabelle 12 auf Seite 25 wiedergegeben.

Die Tabellen 9 und 10 sollen Aufschluß geben, ob sich eine Häufung der Quickwertabweichungen bzw. Komplikationen in den einzelnen Jahreszeiten feststellen läßt. Der χ^2 -Test der Tabelle 9 ergab mit $\chi^2 = 4,466$ ein nicht signifikantes Ergebnis, d. h., daß keine jahreszeitliche Abhängigkeit der Komplikationsauftritte besteht.

	J A H R E S Z E I T E N				Summe
	Winter	Frühling	Sommer	Herbst	
Patienten mit Komplikationen	84	88	76	87	332
Patienten ohne Komplikationen	133	188	187	187	695
Alle Patienten	214	276	263	274	1027

Tab. 9 Häufigkeit der Behandlungsmonate mit Abweichungen des Quickwertes aus dem optimalen Bereich von 15 - 30 % in den verschiedenen Jahreszeiten

		J A H R E S Z E I T E N					Summe
		Winter	Frühling	Sommer	Herbst	nicht bekannt	
KLAUSSEN	H	1	1	1	1	1	5
	A	1	1		1	2	5
	V	1	2	2	1	1	7
Summe		3	4	3	3	4	17

Tab. 10 Jahreszeitliches Auftreten der Komplikationen bei den einzelnen Diagnosen

Der χ^2 -Test der Tabelle 10 ergab mit $\chi^2 = 7,735$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Auch bei den einzelnen Diagnosen ist eine jahreszeitliche Komplikationshäufigkeit nicht nachweisbar.

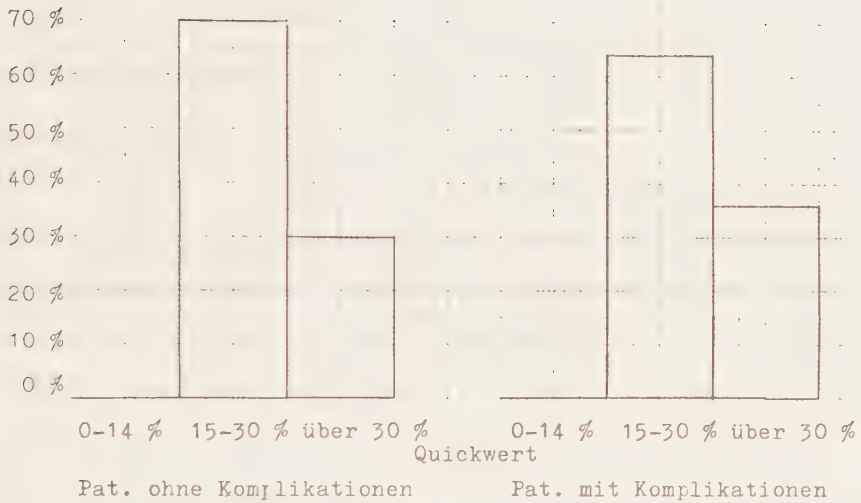


Abbildung 6 b Durchschnittlicher Quickwert: prozentuale Verteilung

	in ortn. Bereich	über ortn. Bereich	Summe
Pat. mit Komplik.	10	10	20
Pat. ohne Komplik.	7	31	38
Summe	17	41	58

Tab. 11 Häufigkeitsverteilung des durchschnittlichen Quickwertes bei Patienten mit und ohne Komplikationen

Die Frage, ob bei den Patienten mit Komplikationen der Anteil der Patienten mit einem durchschnittlichen Quickwert über dem optimalen Bereich signifikant höher liegt als bei den Patienten ohne Komplikationen, ergab mit einem $\chi^2 = 0,437$ ein nicht signifikantes Ergebnis.

In Tabelle 12 ist der genaue Quickwertbereich für die einzelnen Komplikationstypen angegeben. Bei den Blutungskomplikationen war einmal der Quickwert unter 15 %,achtmal innerhalb des therapeutisch optimalen Bereiches, viermal über 30 %. Bei den thromboembolischen Komplikationen war der Quickwert nie unter 15 %, dreizehnmal innerhalb des optimalen Bereiches, siebenmal darüber.

		Q U I C K W E R T				Summe
		unter opt. Bereich	im opt. Bereich	über opt. Bereich	unbekannt	
K O m p l i k a t i o n	Pl	1	8	4	1	14
	Th.	0	13	7	2	22
Summe		1	21	11	3	36

Tab. 12 Quickwertbereiche, in denen die einzelnen Komplikationen auftraten

Bei den hier beobachteten Komplikationen konnte keine Quickwertbevorzugung der beiden Komplikationsarten nachgewiesen werden: $\chi^2 = 1,593$ = nicht signifikant.

Ein Versuch, die Güte der Einstellbarkeit eines Patienten auf einen optimalen Bereich des Quickwertes von 15 bis 30 % zu messen, haben wir mit dem Quotienten $\frac{MA}{M}$ (Zahl der Behandlungsmonate mit Quickwertabweichungen aus dem optimalen Bereich (MA) geteilt durch die Zahl der gesamten Behandlungsmonate (M)) unternommen. MA ist hierbei ohne Vorzeichen, das heißt, die Abweichungen unter den optimalen Wert wurden nicht gesondert beachtet,

sondern zu den Abweichungen über den optimalen Bereich hinzugezählt. Mit dem χ^2 -Test wurde geprüft, ob diese Quickwertabweichungen unter 15 % vernachlässigt werden dürfen. Das Ergebnis war statistisch signifikant: $\chi^2 = 61,9006$. Die Quickwertabweichungen unter 15 % sind also zahlenmäßig so gering, daß sie bei den folgenden Betrachtungen vernachlässigt werden können.

In Abbildung 7 ist die Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\frac{MA}{M}$ in Säulendiagrammen dargestellt. Bei einem Quotienten von 0,3 bis 0,4 liegt das Maximum, das heißt bei 10 Behandlungsmonaten traten in 3 oder 4 Monaten Quickwertschwankungen aus dem optimalen Bereich auf. Einen Quotienten von 0,5 bis 1,0 haben 61 Patienten, das heißt also, daß 46 % aller Patienten in der Hälfte oder mehr als der Hälfte aller Behandlungsmonate Abweichungen aus dem optimalen Bereich aufweisen. Nur bei 22 Patienten traten in keinem oder höchstens 2 von insgesamt 10 Behandlungsmonaten Quickwertabweichungen auf. Die prozentuale Darstellung des Quotienten zeigt, daß bei den Patienten ohne Komplikationen der Häufigkeitsgipfel bei 0,3 bis 0,4 und bei den Patienten mit Komplikationen bei 0,5 bis 0,6 liegt. Der daraus zu folgende Schluß, daß häufigere Quickwertabweichungen vermehrt zu Komplikationen führen, wird später statistisch überprüft und kann anhand des vorliegenden Zahlenmaterials nicht aufrecht erhalten werden.

Die in Abbildung 7 dargestellten Zusammenhänge sind in Tabelle 13 nochmals zahlenmäßig aufgeführt. Zusätzlich kann aus dieser Tabelle die Häufigkeitsverteilung bei den einzelnen Komplikationsgruppen entnommen werden.

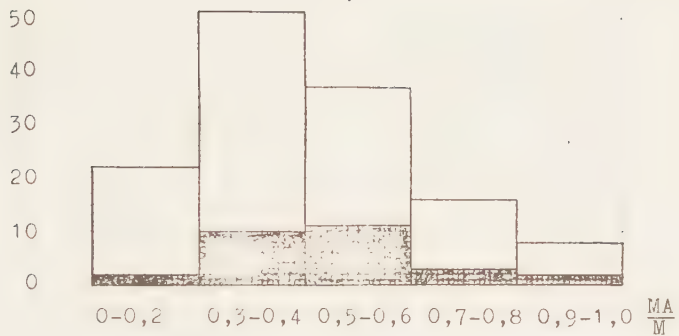


Abbildung 7 a Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\frac{MA}{M}$
absolute Werte (dunkel: Pat. mit Kompl.)

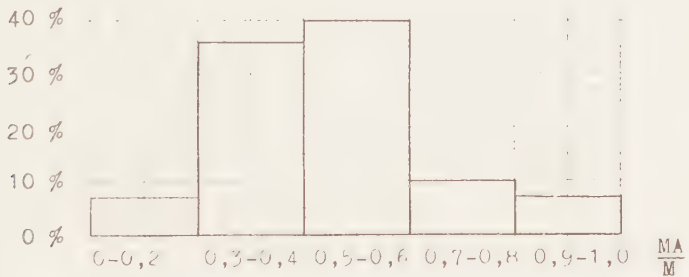


Abbildung 7 b Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\frac{MA}{M}$
prozentuale Verteilung bei Patienten
mit Komplikationen

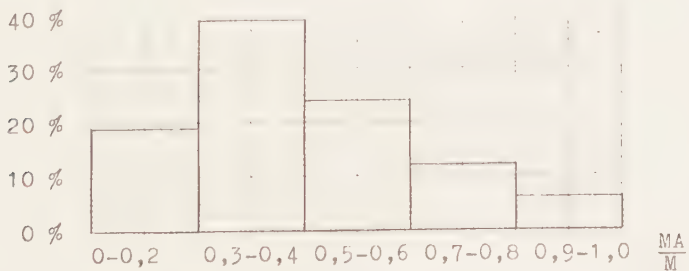


Abbildung 7 c Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\frac{MA}{M}$
prozentuale Verteilung bei Patienten
ohne Komplikationen

		Patienten mit Kompl.		Patienten ohne Kompl.		Summe
		Bl	Th Bl+Th	absolut	%	
MA M	0,0-0,2	1	1	20	7	22
	0,3-0,4	2	8	41	36	51
	0,5-0,6	3	4	26	40	37
	0,7-0,8	1	2	13	10	16
	0,9-1,0	1	1	6	7	8
Summe		7	16	106	100	134

Tab 13 $\frac{MA}{M}$ bei Patienten mit Komplikationen und solchen ohne Komplikationen

Bei der Frage, ob die Patienten ohne Komplikationen besser eingestellt sind, also die meisten einen niedrigeren Quotienten haben, als die Patienten mit Komplikationen, ergab der χ^2 -Test mit 3,786 ein nicht signifikantes Ergebnis.

Ein gleiches negatives Ergebnis ($\chi^2 = 8,987$) war das Resultat auf die Frage, ob bei den Patienten mit Komplikationen in den Komplikationsgruppen: Blutungen (Bl), thromboembolische Komplikationen (Th) und Blutungen und thromboembolische Komplikationen (Bl+Th) signifikante Unterschiede der Einstellbarkeit vorhanden sind. Das Zahlenmaterial ist jedoch zu gering, um gültige Aussagen machen zu können.

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\frac{MA}{M}$ bei den einzelnen Diagnosen. Bei den Patienten mit Herzinfarkt, peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und Venenerkran-

kungen liegt der Häufigkeitsgipfel bei einem Quotienten von 0,3 bis 0,4, bei den Patienten mit Mitralvitien bei 0 bis 0,2. Es könnte die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Patienten mit der Indikation Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien besser eingestellt waren als die Patienten mit den drei anderen Indikationen; denn bei den erstgenannten Patienten waren ja auch keine Komplikationen zu verzeichnen. Diese Frage wurde statistisch überprüft. Der χ^2 -Test ergab mit 16,40892 ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Behauptung kann also nicht als statistisch gesichert gelten.

		D I A G N O S E N				Summe	
		W absol. %	A absol. %	M absol. %	V absol. %		
MA M	0,0-0,2	0 7	3 2	6 4	4 3	23 16	
	0,2-0,4	11 14	12 9	2 1-3	16 12	51 26	
	0,4-0,6	10 13	7 5	2 1-3	11 8	30 26	
	0,6-0,8	6 8	2 2	1 1	5 4	14 12	
	0,8-1,0	3 4	1 1	2 1-3	2 1-2	8 6	
Summe		30 43	25 19	12 9	38 29	105 100	

Tab. 14 $\frac{MA}{M}$ nach Diagnosen aufgeschlüsselt

d. Abhängigkeit der Komplikationen von der Dosierung

In Abbildung 8 und Tabelle 15 wird die durchschnittliche Dosierung pro Woche dargestellt. 16 Patienten hatten eine wöchentliche Dosierung unter 10 mg; bei 83 Patienten lag die Dosierung zwischen 11 und 20 mg/Woche; 35 Patienten benötigten über 20 mg/W. In der prozentualen Darstellung ist auffällig, daß bei der höchsten Dosierungsstufe, also über 20 mg/Woche, der Anteil der Patienten mit Komplikationen höher ist als derjenige der Patienten ohne Komplikationen. Die Frage, ob eine hohe Dosierung zu vermehrten Komplikationen führt, wurde einer statistischen Prüfung unterzogen ($\chi^2 = 1,690 =$ nicht signifikant). Es besteht also kein gesicherter Zusammenhang zwischen der Dosierungshöhe und der Komplikationshäufigkeit.

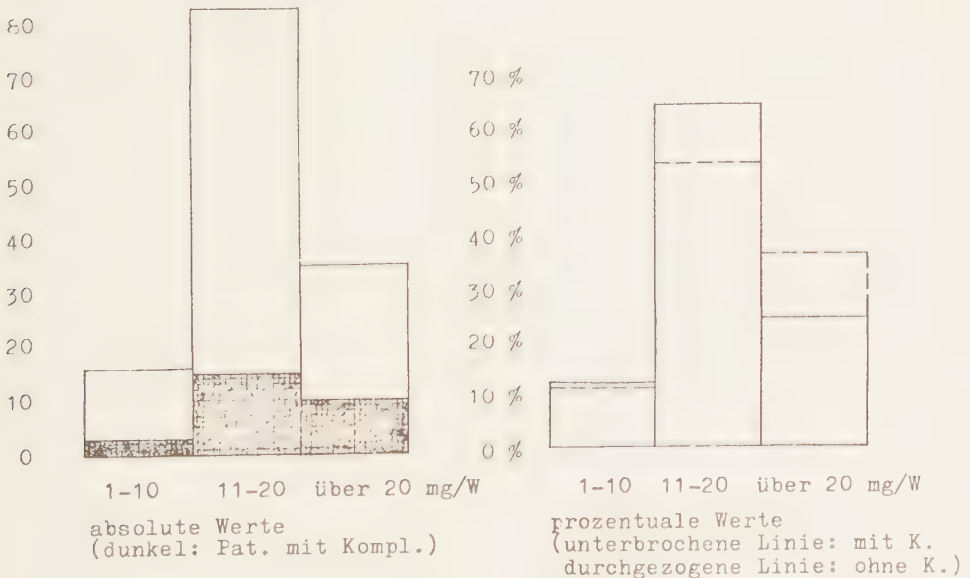


Abb. 8 Durchschnittliche Dosierung (mg/Woche)

		Pat. 1. Komplikationsgruppen				Patienten ohne Komplikation		Summe
		Pl	Th	Pl+Th	Summe absol.	absol.	absol.	
I C S I T P U N G	1-10 mg/W		3		3	12	12	16
	11-20 mg/W	2	5	4	15	68	64	83
	Über 20 mg/W		1	1	10	27	24	35
Summe		2	9		28	106	100	134

Tabelle 15 Beziehung zwischen den Patienten der drei Komplikationsgruppen und der Dosierung

Statistisch nicht signifikant ($\chi^2 = 7,101$) ist auch die Abhängigkeit der einzelnen Komplikationsgruppen von der Dosierung. Das bedeutet z. B. auch, daß eine hohe Dosierung nicht mit häufigen Blutungskomplikationen verbunden ist.

Die Beziehung zwischen der Güte der Einstellung (Quotient $\frac{MA}{N}$) und der Dosierung wird in Tabelle 16 dargestellt. Ob eine gute Einstellbarkeit mit einer niedrigen Dosierung in Zusammenhang steht, ist auch hier wegen des zu geringen Zahlenmaterials nicht zu beweisen ($\chi^2 = 7,021$ = nicht signifikant).

		Dosierung (mg/Woche)			Summe	
		1-10 absol. %	11-20 absol. %	über 20 absol. %	absol. %	
MA	bis 0,2	4 19	12 54	6 27	22	100
	0,3-0,4	9 40	32 62	10 49	51	100
	0,5-0,6	1 3	21 65	12 39	37	100
	0,7-1,0	1 6	10 63	5 31	16	100
	1,1-1,5	1 12	5 63	2 25	8	100
Summe		22	61	35	118	

Tabelle 16 Beziehung zwischen der Dosierung und dem Quotienten $\frac{MA}{M}$

IV. Diskussion

Die Antikoagulantientherapie thromboembolischer Erkrankungen ist hinsichtlich ihrer Effektivität und ihrer Gefahren immer noch Gegenstand heftiger Diskussionen. Da es sich hierbei um keine indifferente Therapie handelt, sondern mit diesem Behandlungsverfahren auch eine Reihe von Nebenerscheinungen verbunden sind, müssen unerwünschte Nebenwirkungen in einem erträglichen Verhältnis zu den Vorteilen der Therapie stehen.

Ausgehend von vielen Beobachtungen über den Nutzen der Antikoagulantienbehandlung (DEUTSCH (4), EMMERICH (6), KOLLER (21), MOLNE (37), KOPP (26), WEINREICH (50), OWREN (41), KOLLER (24), MEUWISSEN (36), LOELIGER (31)) wurden seit über 10 Jahren zahlreiche Patienten in der Antikoagulantienprechstunde der I. Med. Univ. Klinik Mainz betreut. Die Indikationen zur Antikoagulantientherapie und ihre Gefahren werden im Hinblick auf ihre Wirkungsweise auf Grund der Erfahrungen der Antikoagulantienprechstunde der I. Med. Univ. Klinik Mainz und den Berichten anderer Autoren in einer zusammenfassenden Darstellung an anderer Stelle umrissen (OHLER (40)). Die spezielle Problematik der Antikoagulantientherapie bei Herzinfarktpatienten aus der Sicht des Blutgerinnungslabors der I. Med. Univ. Klinik Mainz war Gegenstand einer vorausgegangenen Untersuchung (KADI (20)).

In der vorliegenden Arbeit sollte weitergehend der Versuch einer übersichtlichen Darstellung des Krankengutes, der Komplikationsrate, der Einstellung der Patienten und des Therapieverlaufes der mit Antikoagulantien behandelten Patienten des Gerinnungslabors der I. Med. Univ. Klinik Mainz gegeben werden. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, der demnach eine Reihe von Schwierigkeiten bei der Sicherheit der daraus resultierenden Ergebnisse anhaftet. Um aus den gewonnenen Ergebnissen Aussagen über die Effektivität der Behandlung mit Marcumar^(R) machen zu können, wäre ein Vergleich mit einer

Kontrollgruppe notwendig. Die Bildung einer Kontrollgruppe, die den statistischen Anforderungen entsprechen würde, also in Form eines Doppelblindversuches angelegt wäre, ist nach dem heutigen Stand der Kenntnisse über die Wirksamkeit der Antikoagulantien-Langzeittherapie schwerlich zu verantworten (44). In der folgenden Diskussion soll deshalb der Versuch unternommen werden, die Ergebnisse mit den in der Literatur belegten zu vergleichen und die dort angeführten Kontrollversuche hierzu heranzuziehen.

In der Tabelle 17 wurde das Patientengut verschiedener Autoren zusammengestellt und mit dem eigenen verglichen. Dabei zeigt sich, daß die von uns beobachtete Patientenzahl zur Gruppe der kleineren Beobachtungsreihen zählt. Die Häufigkeitsverteilung der vier Indikationsgruppen differiert bei den einzelnen Autoren sehr. Dies dürfte neben örtlichen Bedingungen auch von den Ansichten über die Indikation der Antikoagulantienbehandlung, der Fachdisziplin der Autoren (Chirurgen, Internisten, praktische Ärzte) und letztlich auch von der Anzahl der behandelten speziellen thromboembolischen Erkrankungen abhängen.

Herkunft	INDIKATIONEN				Summe	
	H absol. %	A absol. %	M absol. %	V absol. %		
eigene	58 43,3	26 19,4	12 8,9	38 28,4	134	100
Loeliger (28)	300 85,0	125 37,5	30 8,6		455	100
Deutsch Fischer (2)	114 28,1	32 7,9	7 1,7	253 62,0	406	100
Hartert Lasch (13)	132 15,2	54 10,1	27 8,0	103 30,7	316	100
Hörder (17) Winckelmann	92 60,7	5 15,1		6 18,2	73	100
Marx (34)	37 37,5	33 36,2	18 11,1	22 14,5	152	100
Thiess (47)	34 7,6	79 20,9		262 60,5	377	100
Hertel (15)		15 20,4	4 8,0	40 50,7	67	100
Scharpff (43)	17 40,5		2 4,0	1 3,1	40	100
Schultz (45)	11 21,2	13 28,8		26 50,0	50	100

Tabelle 17 Patientenzahl vergleichbarer Untersuchungen,
aufgeteilt nach Indikationsgruppen

Entsprechend der Krankheitshäufigkeit stehen die Herzinfarktpatienten zahlenmäßig an der Spitze der mit Antikoagulantien behandelten Patienten (siehe Tabelle 17). Gerade diese Krankheit ist eine umstrittene Indikation zur Antikoagulantientherapie (16) (1) (49). Wie aus einer früheren Untersuchung von KADI (20) am eigenen Krankengut hervorgeht, der eigene Ergebnisse mit denen der Literatur vergleicht, stellt die Antikoagulantientherapie des Herzinfarktes eine wertvolle Therapie dar, die den Krankheitsverlauf und die thromboembolischen Komplikationen günstig beeinflußt.

Besondere Aufmerksamkeit wurde in der vorliegenden Arbeit der Einstellbarkeit und der Komplikationsrate der Antikoagulantienbehandlung gewidmet. Dabei ist zu betonen, daß der Wert der Antikoagulantien-Langzeittherapie im allgemeinen nach der Frequenz und Art der aufgetretenen Komplikationen (Blutungs- bzw. thromboembolische Komplikationen) und dem Therapieerfolg beurteilt wird. Deshalb wurden die detaillierten Aussagen von GOOSENS (8) mit unseren Ergebnissen in Tabelle 18 verglichen. Dabei ist zu erkennen, daß Blutungskomplikationen nicht nur unter dem optimalen therapeutischen Bereich auftreten, sondern daß diese in allen Quickwertbereichen möglich sind.

	Patienten	Blutungen absol. %	Q U I C K W E R T			
			unter opt. Bereich	im opt. Bereich	über opt. Bereich	unbe- kannt
GOOSENS (8)	115	26 23	9	13	1	3
eigene	134	14 10,4	1	6	4	1

Tabelle 18 Blutungskomplikationen in den verschiedenen Quickwertbereichen

Hierbei stellt sich aber die hier unberücksichtigt gebliebene Frage, ob die Blutungen spontan auftraten, oder ob sie durch äußere Ereignisse (Verletzungen, innere Krankheiten) provoziert wurden. Schließlich erfordert die genaue Beurteilung dieses Problems die Beeinflussung der Blutungskomplikationen durch die gleichzeitige Gabe anderer Medikamente und den eigenständigen Verlauf der Erkrankung. Daraus ergibt sich nämlich die Beeinflussung der Güte der Einstellung bei der Antikoagulantientherapie, die von verschiedenen Faktoren abhängig ist (OHLER (39) (40)).

In dem bearbeiteten Krankengut wurde keine tödliche Blutung registriert. Die aufgetretenen Blutungserscheinungen waren vielmehr in Form von Nasenbluten, subkonjunktivalen Hämatomen und anderen Blutungsmanifestationen leichter Art (s. Tab. 3). Dies ist bemerkenswert, weil in der Literatur immerhin mit 0,5 % tödlicher Blutungsmanifestationen gerechnet wird (HAAN, TILSNER (11)). Abgesehen von der Auswahl der Patienten, die der Antikoagulantientherapie zugeführt worden sind, dürfte sich hier die relativ strenge Indikationsstellung niederschlagen, die sich besonders an den Kontraindikationen orientiert (s. Tab. 1).

Eine besondere Rolle spielt dabei auch die Frage, inwieweit die Einstellung von Bedeutung ist. Dies wurde bereits oben näher erörtert.

Daneben schließt sich im Rahmen der Beachtung der Kontraindikationen unmittelbar die Frage an, bis zu welchem Alter ein Patient der Antikoagulantientherapie zugeführt werden kann. Dies ist zunächst im Hinblick auf die therapeutische Effektivität eine Frage der Indikation der Antikoagulantientherapie. Frühere Vorstellungen gipfelten in der Feststellung, daß Patienten über 60 Jahre nicht mehr mit Antikoagulantien behandelt werden sollten (SCHMUTZLER u. MÜLLER (44)). Diese Auffassung hat sich geändert. Nicht die strenge Limitierung der Antikoagulantientherapie an einer Altersgrenze ist entscheidend, sondern die

Orientierung an den vorhandenen organischen Veränderungen, die einer Blutung Vorschub leisten. Hierzu zählen insbesondere gefäßsklerotische Veränderungen und allgemeine altersbedingte Abbauprozesse, die in Abhängigkeit von der individuellen Situation wesentlich früher als mit 60 Jahren eingetreten sein können. Insofern finden sich auch unter Zugrundelegung dieser Überlegungen in unserem mit Antikoagulantien behandelten Krankengut etwa 40 % Patienten in der Altersgruppe von 60 bis 71 Jahren. Dabei ließ sich bemerkenswerterweise kein Zusammenhang zwischen Altersgruppe und Häufigkeit der Komplikationen statistisch sichern. Davon unberührt ist jedoch die Frage, bei welchen Krankheiten im höheren Alter die Antikoagulantientherapie noch Vorteile bringt.

Ein weiteres noch umstrittenes Problem ist die Frage, wie lange eine "Langzeittherapie" andauern soll. Hierbei spielt die Indikation, welche zur Langzeittherapie Anlaß gab, eine entscheidende Rolle. Die Krankheitsgruppe "Erkrankungen der Venen und ihre Folgekrankheiten" ist wohl die einzige, für die die Langzeittherapie nicht immer ohne weiteres mit einer Dauertherapie gleichzusetzen ist. Bei solchen Fällen, die keinen rezidivierenden bzw. chronischen Charakter aufweisen, sondern bei denen es sich um einmalige Episoden handelt, kann die Therapie nach Erreichen der vollen Funktionswiederherstellung beendet werden (18).

Die Indikation "Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien" ist diejenige, bei der eine Langzeittherapie eine lebenslange sein sollte, da nur durch das Erzielen einer ausreichenden Gerinnungshemmung des Blutes ein Schutz vor Thrombenbildung im Herzen erreicht und damit die Emboliegefahr herabgesetzt wird. (41)

Bei der Behandlung der "peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen" mit Antikoagulantien handelt es sich ebenfalls um eine Dauertherapie; wie WITTE (51) sagt: "So liegt das Schwergewicht der Antikoagulantien bei der Langzeitprophylaxe mit dem Ziel, die Progredienz der arteriellen Verschlusskrankheit aufzuhalten".

Der klinische Wert einer Dauerantikoagulation ist von mehreren Untersuchern bewiesen worden. Auf dem Thrombosekongreß in Basel 1965 (23) haben z. B. LUND und TILLGREN (33) berichtet, daß sie bei arteriographisch kontrollierten Fällen mit stenosierenden Prozessen an den Beinarterien durch eine Cumarin-Langzeitmedikation das Auftreten kompletter Verschlüsse von 1,21 Ereignissen in 100 Beobachtungsmonaten bei 28 Kontrollfällen auf 0,17 Ereignisse bei 32 Behandlungsfällen haben reduzieren können. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über mehr als drei Jahre. So ist durch den "prinzipiell generalisierten Charakter der arteriellen Verschlusskrankheiten" eine Dauerantikoagulation angebracht. Es besteht aber andererseits kein Zweifel, daß eine arterielle Verschlusskrankheit auch unter einer Antikoagulantientherapie fortschreiten kann; denn die Antikoagulantientherapie verhindert lediglich die Ausbildung thrombotischer Verschlüsse bis zu einem gewissen Grade. Sie bietet keine Gewähr für das Aufhalten sklerotischer Veränderungen, durch die ebenfalls Gefäßlumeneinengungen maßgeblich hervorgerufen werden.

Ebenso müssen bei der Frage der Therapiedauer bei Herzinfarktpatienten die verschiedenen Ursachen bedacht werden, die zu einem Koronarverschluß führen können:

1. sklerotisch bedingter Koronarverschluß ohne eindeutige Thrombose,
2. Koronarsklerose mit thrombotischen Auflagerungen, die akut oder allmählich eine totale Okklusion verursachen,
3. akute Intimaquellungen, subintimale Blutungen und Koronararteritiden verschiedener Ursache mit partiellem oder komplettem Gefäßverschluß.

Wirksam im Sinne eines echten aethiologisch-pathogenetischen Angriffspunktes kann die Antikoagulantientherapie nur bei Punkt 2 sein, da hier weitere thrombotische Appositionen bis zum Totalverschluß vermieden werden können. (nach HAAN und TILSNER (10))

Die unterschiedliche Genese des Herzinfarktes und der damit verbundene uneinheitliche Therapieerfolg der Antikoagulantientherapie erklärt die Uneinigkeit der Autoren über die Therapiedauer. (SCHMUTZLER, MÜLLER (44), HAAN u. TILSNER (11))

Eine fundierte Aussage über den Wert einer Dauerantikoagulantientherapie des Herzinfarktes ist zwei Studien zu entnehmen, die in ihrer Versuchsanordnung den Bedingungen eines Doppelblindversuches annähernd entsprechen. OWREN (41) berichtet über BJERKELUNDS und eigene Ergebnisse: "BJERKELUND had 237 patients who received anticoagulant treatment for 8 weeks; after that, half of the patients were placed on permanent anticoagulant therapy; the other half served as a control group. The two groups were carefully analysed and found comparable. It follows from his study that permanent anticoagulant therapy reduced mortality by about 50 %.

The evaluation of our own study of treatment is more difficult because it lacks a comparable control group. The survival curve for our patients, however, is identical to the curve for BJERKELUND's treated patients, the mortality being only half the mortality of the non-treated groups."

LOELIGER und Mitarbeiter (31) leisten ebenfalls zur Frage "wie lange Antikoagulantien?" einen wertvollen Beitrag. Aus dem Patientengut des niederländischen Thrombosedienstes wurden zwei Kollektive von 128 Test- und 122 Kontrollpersonen zu einem bestimmten Zeitpunkt für 16,5 Monate in die Untersuchung aufgenommen. Diese Patienten hatten alle mindestens ein Jahr vor Versuchsbeginn wegen eines Herzinfarktes Cumarin erhalten. In jeder Gruppe standen je etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten bis zu 2 Jahren, ein weiteres Drittel bis zu 4 Jahren und das dritte Drittel bis zu 7 Jahren vor Testbeginn unter Antikoagulantienbehandlung. Die exakt randomisierten Testpersonen erhielten zu Versuchsbeginn weiterhin Cumarin, während die Kontrollgruppe eine Saccharum lactis enthaltende Placebotablette bekamen. Sämtliche Patienten

wurden weiterhin einer regelmäßigen Blutentnahme zur Thrombostestbestimmung unterzogen. Entsprechend der in den vorangegangenen 16 Monaten durchgeführten und im Antikoagulantienauweis niedergelegten Cumrindosierung erfolgte die Dosierung der Placebotabletten. Von der Kontrollgruppe überlebten nach 16,5 Monaten noch 66 % der Patienten, in der Antikoagulantiengruppe 87 %. Die Differenz ist deutlich, jedoch nicht statistisch signifikant. Von hoher Signifikanz ist aber der Unterschied der Reinfarkthäufigkeit mit 9,8 % in der Kontrollgruppe und 1,6 % in der Antikoagulantiengruppe. Die Patienten unter adäquater Cumarinbehandlung klagten über signifikant weniger pektanginöse Beschwerden. Die Gesamtzahl kardiovaskulärer Komplikationen (Herzinsuffizienz, Thrombosen, Embolien) war in der Kontrollgruppe dreimal höher als in der Antikoagulantiengruppe. Die Versuchsanordnung dieser Studie erlaubt hinsichtlich Reinfarkthäufigkeit und Letalität den Schluß, daß eine gerinnungshemmende Behandlung auch über ein Jahr hinaus bis zu über acht Jahren nach Infarkt für den Patienten von Nutzen ist.

Betrachtet man unter den dargelegten Erfolgswerten der Literatur unser Krankengut, so ist festzustellen, daß bei den 58 Herzinfarktpatienten 6 Reinfarkte auftraten, die alle tödlich verliefen. 1 weiterer Patient verstarb an einem apoplektischen Insult. Die Letalität unserer Herzinfarktpatienten betrug somit 12 %, die Reinfarkthäufigkeit 10 %. Die Letalität entspricht derjenigen von 13 %, die die Gruppe LOELIGER und Mitarbeiter (31) erarbeitete. Die Reinfarkthäufigkeit von 1,6 % liegt jedoch bedeutend niedriger als die unserer Patienten von 10 %. In Tabelle 19 sind unsere Ergebnisse mit einigen Einzelstatistiken der Weltliteratur verglichen. Hierbei wird offenbar, daß unsere Komplikationsraten - Letalität wie auch Infarktrezidive - mit der Mehrzahl der Autoren harmonisieren. Die tödlichen Komplikationen ereigneten sich bei 5 der 7 Patienten nach einer Behandlungsdauer unter 1/2 Jahr. Dieser Anteil der sogenannten "Versager" könnten solche Patienten gewesen sein, deren Herzinfarkten mehr sklero-

tische Veränderungen zugrunde lagen als thrombotische Verschlüsse. Bei den restlichen 6 Patienten, die thromboembolische Komplikationen hatten, handelte es sich bei 4 Patienten um pektanginöse Beschwerden, bei 2 Patienten traten periphere arterielle Durchblutungsstörungen auf.

Autoren	Anzahl d. Fälle	Letalität % (ohne Frühtod)	Infarktrec. %
WRIGHT 1954	589	16	
WOLLHEIM 1956	46	19,5	
BREDDIN 1957	103	13,4	
HONEY 1957	259	16,3	
BJERKELUND 1957	119		22
BAYER 1955	243	21	
PEZOLD 1960	175	11,5	
POPPER 1961	375	25	
SUZMAN 1955	82		9
MANCHESTER 1957	204		14
M. R. C. (Working Party) 1959	195		12
KOLLER 1962	189		12,7
BORG 1962	83		4,8
CONRAD 1959	322		14,7
ZILLIKOFER 1961	153		13,1
HILDEN et al. 1961	429	23	
HARVALD et al. 1962	145	21,3	35,1
LOELIGER u. Mitarb. 1967	128	13	1,6
eigene	68	12	10

Tabelle 19 Einzelstatistiken der Weltliteratur über die Letalität und Infarktrecidive bei Herzinfarktpatienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden (modifiziert nach HAAN u. TILSNER (10))

Von den 26 Patienten unseres Krankengutes mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen hatten 7 thromboembolische Komplikationen: 1 Patient erlitt einen Herzinfarkt, bei den übrigen 6 Patienten handelte es sich um eine vorübergehende Verschlechterung des Grundleidens. Keine der Komplikationen war tödlich.

Die 12 Patienten mit der Indikation Mitralvitien mit rezidivierenden Embolien erlitten keine Komplikationen. Dieser Erfolg entspricht den Angaben in der Literatur (KOLLER (24)).

Von den 38 Patienten mit Erkrankungen der Venen hatte nur 1 Patient thromboembolische Komplikationen (Thrombophlebitis). Eine prozentuale Wiedergabe ist zwar wegen der geringen Patientenzahl statistisch nicht einwandfrei, dennoch wollen wir die 3 % thromboembolische Komplikationen mit Erfolgswerten der Literatur vergleichen, um einen gewissen Maßstab für den Therapieerfolg unseres Patientengutes zu haben. SEVITT und GALLAGHER (46) geben bei einem chirurgischen Patientengut eine thromboembolische Komplikationsrate von 2,7 % an.

74 % der Patienten konnten mit einer wöchentlichen Dosierung unter 21 mg ausreichend eingestellt werden. Diese Dosierung entspricht der von FISCHER 1970 (7) angegebenen durchschnittlichen Dosierung.

Der therapeutisch optimale Quickwertbereich von 15 - 30 %, der bei dem eigenen Krankengut angestrebt wurde, soll mit den in der Literatur angegebenen Daten verglichen werden. Es zeigt sich dabei, daß die von uns als optimal angesehene Reduktion des Gerinnungspotentials an den Erfolgswerten der Literatur orientiert ist (s. Tab. 20).

Autoren	Quickwert opt. Bereich
VAN DE LOO (32)	15 - 22 %
SCHARPFF (43)	10 - 30 %
THIESS (48)	20 - 30 %
LOELIGER (29)	15 - 25 %
GROSS, VOSS (9)	15 - 30 %
GOOSENS (8)	15 - 20 %
HÖRDER WINCKELMANN (17)	12 - 25 %
MARX (34)	15 - 30 %
OERI (38)	20 - 30 %
SCHULTZ (45)	25 - 30 %
eigener	15 - 30 %

Tabelle 20 Vergleich der in der Literatur angegebenen optimalen Quickwertbereiche mit dem eigenen von 15 - 30 %

Betrachtet man das aufgearbeitete Krankengut, so ist festzustellen, daß bei 31 % der Patienten der durchschnittliche Quickwert über dem optimalen Bereich lag. Hier schließt sich die Frage nach der "Einhaltung des optimalen Bereiches" an. OHLER (39) gibt in einer eingehenden Darstellung die Einflußgrößen auf die Antikoagulanteneinstellung an:

1. Patientenabhängige Einflußgrößen auf die Antikoagulanteneinstellung
 - I. Organische Leberzellschäden, toxische Substanzen (leberschädigende Medikamente) und sekundäre Leberfunktionsstörungen bei Herzerkrankungen (Stauungsleber) führen zu einer Toleranzminderung gegenüber der Antikoagulantienmedikation.
 - II. Die mit der Nahrung zugeführte wechselnde Menge an Vit. K und die Synthese des Vitamins durch die Darmbakterien haben eine Toleranzhöhung gegenüber den Antikoagulantien zur Folge.

- III. Darmerkrankungen und Medikamente können Resorptionsstörungen des Vit. K und der Antikoagulantien hervorrufen und damit zu Toleranzänderungen führen. In diesem Zusammenhang ist die Einwirkung von Antibiotika auf die Darmflora von Bedeutung.
 - IV. Eine Beeinflussung des Abbaus des Antikoagulans und der Ausscheidung durch die Nieren kann durch Erkrankungen und Medikamente hervorgerufen werden.
 - V. Die unzuverlässige Einnahme der verordneten Antikoagulantien durch den Patienten stellt eine Kontraindikation zur gerinnungshemmenden Therapie dar.
2. Arztabhängige Einflußgrößen auf die AntikoagulantienEinstellung
- I. Eine genaue Überwachung des Patienten ist erforderlich, um die unter 1. genannten Einflußgrößen zu erkennen.
 - II. Die richtige Durchführung der Laborteste zur Überwachung der Antikoagulantientherapie, nämlich eine einwandfreie technische Ausführung und die Kenntnis der möglichen Fehlerquellen ist notwendig.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die ambulante Antikoagulantien-langzeittherapie des 134 Patienten umfassenden Krankengutes der Antikoagulantienprechstunde der I. Med. Universitätsklinik Mainz aus den Jahren 1964 bis 1967 retrospektiv untersucht.

Indikationen zur Therapie, Altersgruppen der Patienten, Geschlechtsverteilung, Behandlungsdauer, Dosierung, Einhaltung des optimalen Quickwertbereiches und aufgetretene Komplikationen wurden zusammengestellt. Besonderer Wert wurde auf das Auftreten von Blutungskomplikationen und die Beeinflussung der Erkrankung gelegt, die als Indikation die Durchführung einer Antikoagulantientherapie veranlaßte.

1. Bei 21 % der 134 Patienten traten Komplikationen auf. 5 % hatten ausschließlich Blutungskomplikationen, 12 % nur thromboembolische Komplikationen, 4 % hatten Komplikationen beider Typen. Alle Blutungsereignisse waren leichter Natur. 7 der 22 thromboembolischen Komplikationen waren tödlich. Die Todesfälle ereigneten sich alle bei den Patienten der Indikationsgruppe "Herzinfarkt". Die Letalität der Herzinfarktpatienten betrug somit 12 %, die Reinfarkthäufigkeit 10 %.
2. Zur Überprüfung der Einstellbarkeit der Patienten auf eine als therapeutisch optimal angesehene Reduktion des Gerinnungspotentials wurde mit dem Quotienten

Behandlungsmonate, in denen Quickwertabweichungen
aus dem optimalen Bereich auftraten (MA)

gesamte Behandlungsdauer (M)

der Versuch unternommen, eine Maßeinheit zu finden.

3. Das Problem "Einhaltung des optimalen Bereiches" wurde durch Darstellung der verschiedenen Einflußgrößen, die bei einer

erfolgreichen Antikoagulantienbehandlung zu beachten sind, erläutert.

4. Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Erfolgswerten der Literatur zeigt einerseits durch die geringe Zahl der Blutungsereignisse und ihre leichte Manifestation sowie andererseits durch die niedrige thromboembolische Komplikationsrate, daß

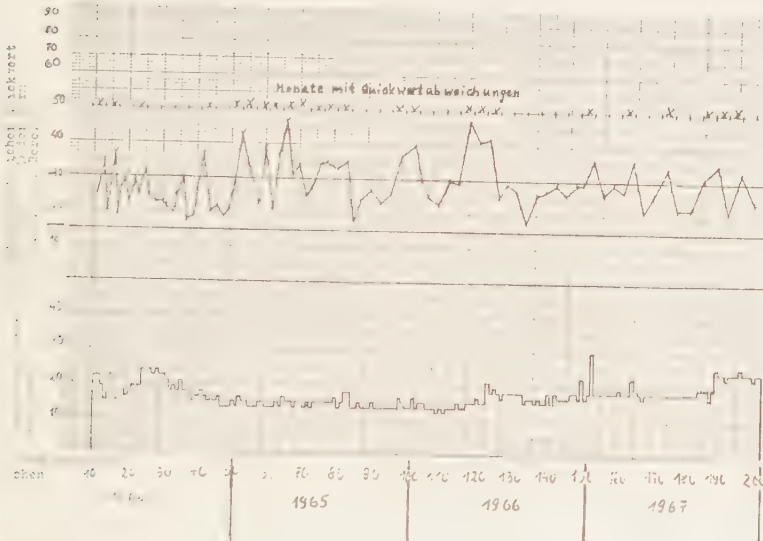
- a. die ambulante Langzeittherapie in der I. Med. Universitätsklinik Mainz mit dem oralen Antikoagulans Marcumar^(R) durch eine relativ strenge Indikationsstellung mit ihrer besonderen Orientierung an den Kontraindikationen und durch Beachtung der möglichen Einflußgrößen als erfolgreich zu beurteilen ist,
- b. die Antikoagulantienlangzeitbehandlung thromboembolischer Erkrankungen eine wertvolle Therapie darstellt.

Nr. 1443

Patient: Schmidt, R. Alter 1. Born: 1907

Diagnose: Diabetes mellitus, Insulintherapie

ich: 26 davon Geneselt: 0 Grund: 0 durchschnittlicher Quik-Wert: 28 %
 bei Quikwert: 0 Erhaltungsdosis/W: 47,2 mg



Anhang 2

Ermittlungsbogen, wie er für jeden Patienten angelegt wurde

Nr.	Diagnosen	Alter	Geschlecht	Komplik.	genaue Kompl. art	Quickwert bei den Kompl. %	durchschnittl. Quickwert %	Behandlungsdauer in Monaten	Zeitp. d. Quickwertabweichung aus d. opt. Bereich sowie d. Kompl.	Mutter	Kind	durchschnittl. Wochen-dosis mg/Tag
	H A M V	10405560 3246371	2	Bl., Th., Bl.+Th.		30 1530						0-9 10 - 19

VII. Literaturverzeichnis

- 1.) BLAKE, TH., E. R. ORR und J. W. SIMMONS: Ineffectiveness of anticoagulants in myocardial infarction.
Amer. Heart. J. 63 (1962). 462
- 2.) DEUTSCH, E. und M. FISCHER, Erfahrungsbericht über das erste Jahr der Tätigkeit des Wiener Thrombosedienstes, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 81
- 3.) DEUTSCH, E., Die Langzeitbehandlung, in Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 194
- 4.) DEUTSCH, E. und M. FISCHER, Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Wien. med. Wschr. 114 (1964), 605
- 5.) EGLI, H., Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 91
- 6.) EMMERICH, P., Koronarthrombosen beim Myokardinfarkt und bei der akuten Koronarinsuffizienz, Münch. med. Wschr. 107, (1965) 2532
- 7.) FISCHER, M., Therapie mit Antikoagulantien (I) (Möglichkeiten und Grenzen), Med. Welt 13 (1970) 534
- 8.) GOOSENS, N., Antikoagulantien-Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 55
- 9.) GROSS, R., und D. VOSS, Blutgerinnungskontrollen bei der ambulanten Anwendung von Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 29

- 10.) HAAN, D., V. TILSNER, Statistische Zahlen zur Therapie des Herzinfarktes mit Antikoagulantien, Med. Welt 25 (1965) 1383
- 11.) HAAN, D., V. TILSNER, Einwände gegen die Antikoagulantien-therapie im Vergleich zu ihrem Nutzen (II), Med. Welt 26 (1965) 1432
- 12.) HARTERT, H., Die Langzeitbehandlung, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L.ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 194
- 13.) HARTERT, H. und H. G. LASCH, Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L.ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 102
- 14.) HARVALD, B., T. HILDEN und E. LUND, Long-Term Anticoagulant Therapy after myocardial infarction, Lancet 1962, II, 626
- 15.) HERTEL, Langzeitbehandlung in kassenärztlicher Allgemeinpraxis, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L.ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 161
- 16.) HILDEN, T., K. IVERSEN, F. RAASCHOU und M. SCHWARTZ, Anticoagulants in acute myocardial infarction, Lancet 1961 II, 327 und 1456
- 17.) HÖRDER, M-H. und G. WINCKELMANN, Die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L.ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 103
- 18.) JÜRGENS, J., Venenthrombose - Bewährte Maßnahmen in der Inneren Medizin, in: Thrombose und Embolie; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 38, hrsg. v. R. MARX und H. A. THIES, Stuttgart 1970, 21
- 19.) JÜRGENS, J. und F. K. BELLER, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Stuttgart 1959, 218

- 20.) KADI, S. A., Zur Frage der Thromboembolischen Komplikationen bei Herzinfarktpatienten, Med. Diss. Mainz 1969
- 21.) KOLLER, F., Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 865
- 22.) KOLLER, F., Thrombose und Embolie, in: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. v. R. GROSS und D. JAHN, Stuttgart 1966, 476
- 23.) KOLLER, F., F. DUCKERT und F. STEULI (Hsgb.) Pathogenesis and treatment of thromboembolic diseases, Stuttgart 1966
- 24.) KOLLER, F., Klinische Beurteilung der Antikoagulantien, Internist 10 (1969) 8
- 25.) KOLLER, S., Statistische Auswertungsmethoden v. S. KOLLER, Mainz. Biochemisches Taschenbuch, Hrsg. RAUEN, H. M., 2. Aufl., II. Teil, Springer 1964, 959 - 1046
- 26.) KOPP, H. und E. MÖLLER, Klinische Erfahrungen mit der Langzeitantikoagulantientherapie, Med. Welt 27 (1965) 1492
- 28.) LOELIGER, E., Diskussionsbeitrag in: Antikoagulantien in der Humanmedizin; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 5, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1960, 75
- 29.) LOELIGER, E., Diskussionsbeitrag in: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 15, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1965, 171
- 30.) LOELIGER, E. und A. HENSEN, Grundlagen erfolgversprechender Langzeitbehandlung mit Cumarin, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 111
- 31.) LOELIGER, E. A., A. HENSEN, F. KROES, L. M. VAN DIJK, N. FEKKES, H. C. HEMKER und H. DE JONGE, A double-blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction, Acta med. scand. 182 (1967) 549

- 32.) VAN DE LOO, J., Antikoagulantienbehandlung des Herzinfarktes in heutiger Sicht, in: Thrombose und Embolie; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 38, hrsg. v. R. MARX und H. A. THIES, Stuttgart 1970, 213
- 33.) LUND, F., und C. TILLGREN, Anticoagulant therapy in occlusive peripheral arterial disease and its evaluation, in: Pathogenesis and treatment of thromboembolic diseases, hrsg. v. F. KOLLER, F. DUCKERT, F. STREULI, Stuttgart 1966, 385
- 34.) MARX, R., Kurzbericht über die Langzeittherapie mit Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 121
- 35.) MC MICHAEL, J., Anticoagulants ind coronary disease, Schweiz. med. Wschr. 25 (1962) 763
- 36.) MEUWISSEN, O. J. A. TH., H. HART, Double blind trial of longterm AC-treatment after myocardial infarction, Abstr. 12. Int. Congr. haemat. RR-3/169, New York 1968
- 37.) MOLNE, K und P. F. HJORT, Myocardial infarction during anticoagulant therapy, Acta med. Scand. 177 (1965), 571
- 38.) OERI, J., Erfahrungsbericht über Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 129
- 39.) OHLER, W. G. A., Ursachen einer unzulänglichen Einstellung der Antikoagulantientherapie, Ärzteblatt Rheinland-Pfalz 2 (1971) 109
- 40.) OHLER, W. G. A., Die Antikoagulantientherapie thromboembolischer Erkrankungen, Herz Kreislauf 2 (1971), 41
- 41.) OWREN, P. A., Selection of Patients for Lifelong Anticoagulant Therapy, in: Antikoagulantien in der Humanmedizin; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 5, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1960, 59

- 43.) SCHARPFF, E., Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Praxis, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 165
- 44.) SCHMUTZLER, R. und W. A. MÜLLER, Die Antikoagulantien-Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 133
- 45.) SCHULTZ, H., Antikoagulantien-Langzeitbehandlung in der ambulanten Praxis, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 167
- 46.) SEVITT, S und N. G. GALLAGHER, Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients, Lancet 1959, II, 981
- 47.) THIESS, H. A., Kurzbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, in: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 12, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1964, 143
- 48.) THIESS, H. A., Diskussionsbeitrag in: Antikoagulantien in der Humanmedizin; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 5, hrsg. v. L. ZUKSCHWERDT und H. A. THIES, Stuttgart 1960, 124
- 49.) WASSERMANN, J., A. GUTTERMAN, K. B. YOE, V. E. KEMP und D. W. RICHARDSON, Anticoagulants in acute myocardial infarction, Amer. Heart J. 71 (1966) 43
- 50.) WEINREICH, J., M.-H. HÖRDER, K. TIETJEN und U. GAEDECKE, Die Behandlung des Herzinfarktes mit Antikoagulantien, Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1003
- 51.) WITTE, S., Konservatives Vorgehen bei arteriellen thrombotischen bzw. embolischen Verschlüssen, Lungenembolie und Herzinfarkt, in: Thrombose und Embolie; Thrombos. et Diathes. Haemorrh. Suppl. 38, hrsg. v. R. MARX und H. A. THIES, Stuttgart 1970, 188

Lebenslauf

Am 26. Mai 1945 wurde ich in Hann. Münden geboren. Mein Vater ist der Dipl. Kfm. Max Pommer, meine Mutter die Hausfrau Ursula Pommer, geb. Schilde. Ich habe eine sechs Jahre jüngere Schwester, die den Beruf einer Krankengymnastin ausübt.

In meinem zweiten Lebensjahr verzog meine Familie in das Dorf Katzenstein, Kreis Osterode/Harz. In den Jahren von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule Lasfelde/Harz und wechselte im Frühjahr 1955 nach bestandener Aufnahmeprüfung auf das neu-sprachliche und mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium von Osterode am Harz über. Im Frühjahr 1959 zog meine Familie nach Haßloch bei Neustadt/Weinstr., und ich besuchte vom Frühjahr 1959 bis zum Abitur am 20. 3. 1964 das neu-sprachliche Elisabeth-Gymnasium in Mannheim.

Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt und begann damit, meinen seit Kindheit gehegten Wunsch, Ärztin zu werden, zu verwirklichen. Am 25. 3. 1965 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 6. 10. 1966 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich zum Sommersemester 1967 an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz über.

Am 12. 5. 1967 heiratete ich den Dipl. Hdl. Jürgen Schuster aus Wiesbaden, wo ich seit unserer Eheschließung wohne. Wir haben keine Kinder.

Am 15. 12. 1969 bestand ich die ärztliche Prüfung.

In meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 4 Monate in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Paulinenstiftung in Wiesbaden, 4 Monate in der I. Medizinischen Klinik der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden und 4 Monate in der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses Paulinenstiftung in Wiesbaden.

Seit dem 20. 5. 1971 habe ich die Approbation als Arzt.

Vom 1. 5. 1971 bis zum 31. 3. 1972 war ich weiter in der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses Paulinenstiftung in Wiesbaden tätig. Seit 1. 4. 1972 bin ich in der Anaesthesieabteilung der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden beschäftigt.

Ich strebe eine fundierte Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin an.

